·中医发展研究·

中医药治疗冠状动脉微血管疾病随机对照试验结局指标的应用分析研究

王澳龙[1]，朱明军[2*]

1.450000 河南省郑州市，河南中医药大学
2.450000 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院心血管内科
*通信作者：朱明军，主任医师 / 教授 / 博士生导师；E-mail：zhumingjun317@163.com

【摘要】 **背景** 冠状动脉微血管疾病（CMVD）是目前心血管疾病研究的热点，中医药在治疗 CMVD 方面有独特优势和显著疗效，但目前相关临床试验研究中存在诊断标准、疗效标准不一致等问题，探索中医药治疗 CMVD 的核心结局指标集有利于未来形成高质量的循证证据。**目的** 分析中医药干预 CMVD 随机对照试验中结局指标应用情况，提出对应的问题和建议。**方法** 通过检索中国知识资源总库（CNKI）、中国生物医学文献数据库（SinoMed）、维普网（VIP）、万方数据知识服务平台、PubMed、Embase、Cochrane Library，收集建库至 2023-02-09 中医药治疗 CMVD 的随机对照试验。提取研究的基本信息、干预措施、结局指标等，采用 Cochrane 系统评价手册偏倚风险评估工具对纳入文献进行偏倚风险评价，应用 Excel 软件对结局指标进行统计分析。**结果** 共纳入 88 篇文献，其中 2 篇为临床试验注册方案，1 篇为英文文献。Corhrane 偏倚风险工具评估结果显示，纳入文献在随机序列生成，分配隐藏，对患者、试验人员实施盲法，对结局评估者实施盲法，其他偏倚大多数评价为不清楚；结局数据的完整性、选择性报告大多数评价为低风险。共 18 篇文献对纳入的 CMVD 患者进行中医证候分析，其中包括气虚血瘀证 6 篇，痰瘀互结 3 篇。对结局指标进行统计分析共得到 115 种结局指标，总频次为 571 次，可分为临床疗效、理化检测、症状与体征、中医证候积分、生活质量、远期预后、安全性检测 7 大类，其中临床总疗效率出现的频次最高（46 次），3 个月为最常用的干预节点，复合结局指标中出现频次最高的为临床疗效结合理化检测（14 次）。**结论** 中医药治疗 CMVD 随机对照试验的质量整体偏低，结局指标存在缺乏规范的中医证候诊断标准和疗效标准、缺乏远期预后监测等问题，在未来还需要进行高质量的随机对照试验，结合中医药治疗特色，构建规范的冠脉微血管疾病中医药核心指标集。

【关键词】 冠状动脉疾病；冠状动脉微血管疾病；中医药核心指标集；结局指标；中医药；随机对照试验
【中图分类号】 R 541.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0402

Application Analysis of the Outcome Measures in Randomized Controlled Trials of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Coronary Microvascular Disease

WANG Aolong[1]，*ZHU Mingjun*[2*]
1.Henan University of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou 450000，China
2.Department of Cardiology，the First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou 450000，China
**Corresponding author：ZHU Mingjun，Chief physician/Professor/Doctoral supervisor；E-mail：zhumingjun317@163.com*

【Abstract】 **Background** Coronary microvascular disease（CMVD） is currently a research hotspot in the field of cardiovascular disease，traditional Chinese medicine（TCM） has unique advantages and significant efficacy in the treatment of CMVD，but there are problems in relevant clinical trials，such as inconsistencies in the diagnostic and efficacy criteria，exploring the core outcome set of TCM in the treatment of CMVD is conducive to the development of high-quality evidence in

基金项目：国家自然科学基金重点项目（82030120）；国家重点研发计划－中医药现代化专项（2019YFC1710001，2019YFC1710000）；岐黄学者支持项目（CZ0277）

引用本文：王澳龙，朱明军．中医药治疗冠状动脉微血管疾病随机对照试验结局指标的应用分析研究［J］．中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0402.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

WANG A L，ZHU M J. Application analysis of the outcome measures in randomized controlled trials of traditional Chinese medicine in the treatment of coronary microvascular disease［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

本文数字出版日期：2023-08-29

the future. **Objective** To analyze the application of outcomes measures in randomized controlled trials (RCTs) of CMVD treated with TCM, and propose corresponding questions and recommendations. Methods CNKI, SinoMed, VIP, Wanfang, PubMed, Embase and Cochrane Library were systematically searched for RCTs of CMVD treated with TCM from inception to February 09, 2023. The basic information, interventions and outcome measures in RCTs of CMVD treated with TCM were extracted, the Cochrane systematic review manual bias risk assessment tool was used to evaluate the bias risk of the included literature and the Excel software was used to statistically analyze the outcome measures. **Results** A total of 88 articles were included, involving 2 clinical trial registration protocols and 1 English literature. Cochrane systematic review manual bias risk assessment showed that the included literature were evaluated as unclear in terms of random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessors, and other bias; mostly low risk in terms of outcome data completeness and selective reporting. A total of 18 RCTs were analyzed for TCM syndromes of patients diagnosed with CMVD, involving 6 RCTs related to blood stasis due to qi deficiency, 2 RCTs related to intermingled phlegm and blood stasis. A total of 115 outcome measures were obtained by statistical analysis, the total frequency was 571 times, which can be divided into 7 categories, including clinical efficacy, physicochemical testing, signs and symptoms, TCM syndrome points, quality of life, long-term prognosis, and safety testing. The frequency of total clinical efficacy rate was the highest (46 times), 3 months was the most commonly used intervention node. and the highest frequency of composite outcome measures was the clinical efficacy combined with physicochemical testing. **Conclusion** It was found that the overall quality of RCTs of TCM in the treatment of CMVD was generally low, and there are some problems in the outcome measures, such as the lack of standardized TCM syndrome diagnosis criteria and efficacy criteria, and the lack of long-term prognosis monitoring. In the future, it is also necessary to conduct high-quality RCTs, combined with the characteristics of TCM treatment, to construct a standardized core outcome set of TCM in the treatment of CMVD.

【Key words】 Coronary artery disease; Coronary microvascular disease; Core outcome set of traditional Chinese medicine; Outcome measures; Traditional Chinese medicine; Randomized controlled trials

冠状动脉微血管疾病（coronary microvascular disease，CMVD）是指在多种致病因素的作用下，冠状前小动脉和小动脉的结构和/或功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血客观证据的临床综合征[1]。大约50%的心绞痛患者患有非阻塞性冠状动脉疾病，且其中大部分患者患有CMVD[2-3]，CMVD可导致患者再住院频率升高和生活质量下降，对患者的远期预后有显著影响[4-5]。目前CMVD的常规西药治疗包括阿司匹林、钙离子拮抗剂、β 受体阻滞剂、血管紧张素抑制剂等[6]，在临床试验研究过程中发现常规西药治疗并不能显著改善患者症状，且目前有关治疗CMVD的药物仍缺乏多中心、大样本的临床研究提供高质量的循证证据，治疗策略存在一定的局限性[7]。

近年来随着中医药循证研究的不断开展，临床发现中医药在治疗CMVD有独特的优势和较好的治疗效果[8]，可成为治疗CMVD的新策略，核心指标集的建立可进一步规范中医药临床试验结局指标，减少发表偏倚或结局指标选择性报告[9]，对疾病的研究现状及病理机制进行梳理，明确临床指标选择依据，规范临床研究中结局指标的选择，以减少不同临床研究中结局指标报告的异质性及选择性偏倚的发生[10]，本研究通过分析中医药治疗CMVD的随机对照试验结局指标，以期为核心指标集的建立提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：（1）研究对象明确诊断为CMVD；（2）以中成药、中药汤剂、中药注射液、针灸、推拿、艾灸等中医药疗法为干预措施的随机对照试验，且对照组干预措施不限；（3）文献语言不限。

排除标准：（1）会议论文、硕士论文、综述、动物实验、病例报告类型的文献；（2）无明显纳排标准的文献；（3）排除试验设计不合理、重复发表或数据不完整的文献。

1.2 检索策略

本文文献来源于中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台（Wanfang）、维普网（VIP）、中国生物医学文献服务系统（SinoMed）、PubMed、Embase、Cochrane Library 7个中英文数据库，检索时间为建库至2023-02-09，检索词包括冠状动脉微血管疾病、冠脉微血管疾病、冠脉微循环障碍、微血管心绞痛、心脏X综合征、冠脉微血管、非阻塞性冠状动脉疾病、冠脉慢血流、无复流、冠状动脉慢血流、中药、中医药、中医、中西医、针灸、拔罐、艾灸、中成药、汤剂、丸、颗粒、胶囊、推拿、刮痧、气功等，英文检索词为Microvascular Angina、Syndrome X、coronary microvascular dysfunction、coronary microvascular disease、Slow-Flow Phenomenon、

No Reflow Phenomenon、No-Reflow、Slow-Flow、CMD、CMVD、Chinese medicine、traditional Chinese medicine、Chinese and western medicine、acupuncture、cupping、Moxibustion、Chinese patent medicine、decoction、pill、granule、capsule、massage、scrapping、Qigong 等，采用主题词与篇名、关键词相结合的方式检索。

1.3　文献筛选与资料提取

2 名研究者根据纳入与排除标准独立进行文献筛选，并详细记录文献的筛选过程，对筛选结果进行交叉核对，确定纳入文献；如遇分歧者，则通过讨论或与第三方协商解决，使用 Excel 软件提取文献信息，资料提取的内容包括文献基本信息、研究干预措施、结局指标等。

1.4　偏倚风险评估

依据 Corhrane 评价手册 5.1.0 偏倚风险工具对文献进行质量评估，质量评估标准为文献质量评价随机序列生成，分配隐藏的方法，是否对研究者、受试者和结局评估者实施盲法，结局数据的完整性，有无选择性报告研究结果，有无其他偏倚，对纳入文献进行偏倚风险分析。

1.5　统计分析

（1）对中医药治疗 CMVD 随机对照试验的中医证候诊断和疗效标准进行统计分析；（2）根据结局指标的不同类型进行分类整理，记录结局指标的出现频次，分析总结结局指标的应用特点；（3）根据不同文献结局指标的分类，对不同复合指标进行频次分析，评价不同文献复合指标的应用情况；（4）统计分析高频结局指标的干预周期。

2　结果

2.1　文献筛选流程及结果

通过初步检索，共得到文献 2 025 篇。在剔除重复文献后剩余 1 270 篇，浏览标题与摘要，排除综述、实验、学位论文、会议论文、案例类文献和与主题不符文献 1 069 篇。阅读全文后，最终纳入文献 88 篇（附件 A，附件请扫描本文首页二维码），其中 2 篇为试验方案，1 篇为英文文献。具体文献筛选流程见图 1。

2.2　偏倚风险评价

依据 Corhrane 偏倚风险工具对所纳入的 86 篇文献和 2 篇试验方案进行偏倚风险评估。（1）随机序列生成：39 篇文献随机方式评价为低偏倚风险[8，11-48]，49 篇未提及随机方式，偏倚风险评价为不清楚；（2）分配隐藏：2 篇文献分配隐藏评价为低偏倚风险[8，14]，86 篇偏倚风险评价为不清楚；（3）对患者、试验人员实施盲法：2 篇文献评价为低偏倚风险[14，48]，86 篇偏倚风险评价为不清楚；（4）对结局评估者实施盲法：1 篇评价为低偏倚风险[14]，87 篇偏倚风险评价为不清楚；（5）结局数据的完整性：2 篇评为不清楚，86 篇评为低偏倚风险；（6）选择性报告：3 篇文献的报告偏倚风险评为高偏倚风险[49-51]，2 篇评为不清楚，83 篇评价为低风险；（7）其他偏倚：其余试验缺乏评估偏倚风险的具体信息或提供相关信息不全，偏倚风险均评价为不清楚，具体评价结果如图 2 所示。纳入研究偏倚风险评价见附件 A。

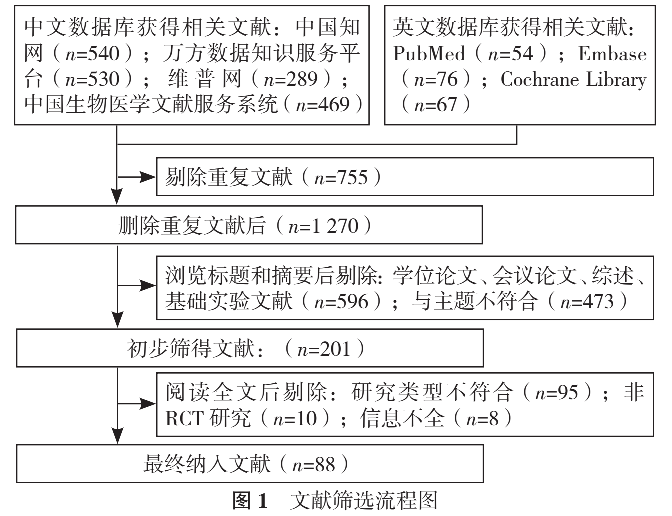


图 1　文献筛选流程图

Figure 1　Literature screening flow chart

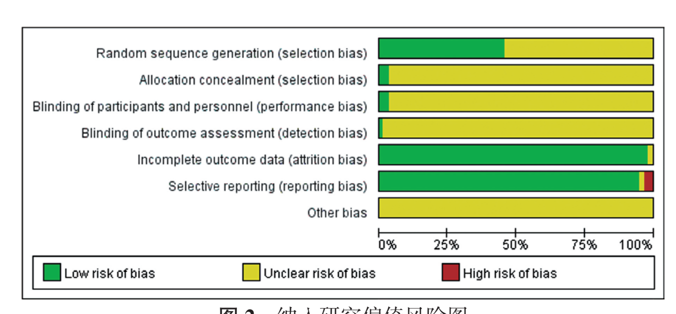


图 2　纳入研究偏倚风险图

Figure 2　Risk of bias graph of included literature

2.3　文献分析

所纳入的 88 篇文献中干预类型包括中成药、注射液、自拟方剂、耳针等中医药治疗方式，治疗周期最长的为 12 个月[37]，最短的为 7 d[44]，样本量最大的为 577 例[34]，最小的为 27 例[52]，平均样本量为 89 例。共 18 篇文献对纳入的 CMVD 患者进行中医证候分析，其中包括气虚血瘀证 6 篇，痰瘀互结 3 篇，寒凝心脉 2 篇，气阴两虚 2 篇，气虚血瘀痰阻 2 篇，心血瘀阻 1 篇，气滞血瘀 1 篇，气滞痰阻血瘀 1 篇，详见表 1。

2.4　结局指标分析

2.4.1　临床总疗效分析：本文所纳入的 88 篇文献中，23 篇明确了临床总疗效参考标准，疗效标准包括《中药新药临床研究指导原则》12 篇[16-17，21，23，27，31，35，41，

53-54，59-60]；《中国常见心脑血管疾病诊治指南》4 篇[51，61-63]；《心血管药物临床研究报告原则》2 篇[14-15]；《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则》和《中药新药临床研究指导原则》1 篇[13]、《临床疾病诊断依据治愈好转标准》1 篇[32]；《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》1 篇[12]；《冠心病心绞痛疗效判定标准》1 篇[64]；《中西医结合防治冠心病心绞痛、心律失常研究座谈会所修订的标准》1 篇[45]，余未明确相关参考标准或为自拟疗效标准。

表 1 中医证候诊断标准
Table 1 Diagnostic criteria for TCM syndrome

中医证候诊断标准	中医证型
《中药新药临床研究指导原则》	气虚血瘀证[11，23]
	气阴两虚证[32]
	痰瘀互结证[53]
	气滞血瘀证[21]
	寒凝气滞证[13]
《中医内科学》	气虚血瘀证[27]
	气阴两虚证[34]
	寒凝心脉证[20，54]
《中药新药临床研究指导原则》《中医内科学》	气滞痰阻血瘀[26]
《中医临床诊疗术语证候部分》《中药新药临床研究指导原则》	气虚血瘀痰阻证[16]
《冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断标准》《冠心病心绞痛证候要素诊断标准》	气虚血瘀证[55]
《冠心病痰瘀互结证宏观诊断标准研究》《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》	痰瘀互结证[56]
《中医临床诊疗术语证候部分》	痰瘀互结证[57]
《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》	气虚血瘀证[39]
《中西医结合内科学》	心血瘀阻型[36]
无参考标准	气虚血瘀证[12]
	气虚挟痰瘀证[58]

2.4.2 结局指标频次分析：结局指标分类为临床疗效、理化检测、症状与体征、中医证候积分、生活质量、远期预后、安全性检测 7 类，最终纳入的结局指标有 115 种，总频次为 571 次，其中出现频次最高的前 5 名为临床总疗效率（46 次）、安全性检测（39 次）、内皮素 -1（ET-1）（38 次）、心绞痛发作频率（32 次）、超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）（31 次），具体见表 2~3。

2.4.3 高频结局指标的研究周期分析：对结局指标频次排名前 10 位的干预周期进行分析，结果发现高频结局指标的干预周期以 1 个月和 3 个月为主要测量节点，以 1 个月为测量节点的结局指标中以临床总有效率出现的频次最高；以 3 个月为测量节点的结局指标中 ET-1 出现频次最高，具体如图 3 所示。

2.4.4 复合结局指标评价及结局指标集：对所纳入结局指标的分类组合进行分析，2 项复合指标的文献共 24 篇，3 项复合指标的文献共 32 篇，4 项复合指标的文献共 16 篇，5 项复合指标的文献共 7 篇，6 项复合指标的文献共 2 篇，其余 7 篇为单项结局指标。其中出现频次最高的为临床疗效结合理化检测，频次为 14 次，见表 4。结局指标集见图 4。

3 讨论

CMVD 的主要病理机制为内皮功能障碍，而内皮功能障碍主要依赖于炎症反应、血小板活化、血流动力学和自主神经功能障碍四个主要效应因素的影响[5，65]。中医药治疗 CMVD 的结局指标目前集中在内皮功能和炎症反应，ET-1 和 hs-CRP 为中医药治疗 CMVD 随机对照试验中出现频次最高的两项理化检测指标，现代基础医学研究发现 ET-1 是 CMVD 的独立预测指标[66]，而 hs-CRP 作为重要的炎症因子，与 CMVD 患者的远期预后也密切相关[67]，中西医结合在改善炎症反应和内皮功能上较单纯西医治疗疗效更为显著，且并未增加不良反应事件的发生，安全性良好，可成为 CMVD 新的治疗策略，但目前有关中医药治疗 CMVD 的研究方向

表 2 结局指标频次分布
Table 2 Frequency distribution of outcome measures

指标分类	指标名称	频次
临床疗效类指标	临床总疗效率	46
	心绞痛疗效	22
	心电图疗效	16
	中医证候疗效	4
	动态心电图疗效	1
	冠脉微循环疗效	1
中医证候积分	中医证候积分	19
症状和体征		
心绞痛发作情况	心绞痛发作频率	32
	心绞痛持续时间	15
	心绞痛疼痛程度	8
	硝酸酯类药物用量	6
体征	心率	2
	血压	2
生活质量	西雅图心绞痛量表（SAQ）	7
	里克特量表（Likert-type Scale）	2
	焦虑自评量表（SAS）	2
	抑郁自评量表（SDS）	2
	生活质量量表（SF-36）	2
	生活质量量表	1
理化检测		
内皮功能	内皮素 -1（ET-1）	38
	一氧化氮（NO）	29
	血管性血友病因子（vWF）	2

（续表2）

指标分类	指标名称	频次
	血管内皮细胞生长因子（VEGF）	2
	血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）	1
	内皮颗粒（EMPs）	1
炎症因子	超敏C反应蛋白（hs-CRP）	31
	白介素6（IL-6）	11
	肿瘤坏死因子α（TNF-α）	8
	C反应蛋白（CRP）	8
	白介素1（IL-1）	6
	尿酸（UA）	1
血脂	三酰甘油（TG）	6
	总胆固醇（TC）	6
	低密度脂蛋白（LDL-C）	6
	高密度脂蛋白（HDL-C）	4
	血清载脂蛋白A-Ⅰ（Apo-Ⅰ）	1
	血清载脂蛋白A-Ⅱ（Apo-Ⅱ）	1
	血清载脂蛋白B（ApoB）	1
心肌酶	肌钙蛋白（cTnI）	3
	肌酸激酶同工酶（CK-MB）	2
	N末端—脑钠肽前体（NT-proBNP）	2
	肌红蛋白（MYO）	1
	脑钠肽（BNP）	1
氧化功能	超氧化物歧化酶（SOD）	3
	丙二醛（MDA）	2
	血清总抗氧化力（T-AOC）	1
	谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）	1
凝血功能	血栓调节蛋白（TM）	2
	血小板分布宽度（PDW）	1
	凝血酶-抗凝血酶复合物（TAT）	1
	血栓素A2（TXA2）	1
	血栓素B2（TXB2）	1
免疫功能	免疫球蛋白A（IgA）	1
	免疫球蛋白G（IgG）	1
	免疫球蛋白M（IgM）	1
	T细胞亚群（CD3+、CD4+、CD8+）	1
血液流变学	全血黏度（WBV）	1
	血液黏度（BV）	1
其他	脂联素（APN）	2
	脂蛋白相关磷脂酶A2（Lp-PLA2）	2
	同型半胱氨酸（Hcy）	2
	穿透素-3（PTX-3）	1
	前列腺素E（PGE）	1
	血小板聚集率（PAG）	1
	平均红细胞容积（MCV）	1
	选择素-E（Es）	1
	生长分化因子（GDF15）	1
	降钙素基因相关肽（CGRP）	1
	过氧化物酶体增殖物激活受体-α（PPAR-α）	1

（续表2）

指标分类	指标名称	频次
	血清血管生成素样蛋白2（ANGPTL-2）	1
	血清血管生成素样蛋白4（ANGPTL-4）	1
	血清血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1（sLOX-1）	1
	血清髓过氧化物酶（MPO）	1
	脂氧素A4（LXA4）	1
	多配体聚糖-1（Syndecan-1）	1
	硫酸乙酰肝素（HS）	1
	透明质酸（HA）	1
心脏超声	射血分数（LVEF）	10
	左心室舒张末期内径（LVEDD）	4
	左心室收缩末径（LVESD）	4
	左心室短轴缩短分数（LVFS）	2
	舒张早期与晚期峰值血流速度比（E/A）	2
	平均室间隔-侧壁E/e′	1
	左心室舒张末期容积（LVEDV）	1
	左心室收缩末期容积（LVESV）	1
	每搏输出量（SV）	1
	收缩期最大流速（PSV）	1
	舒张末期血流速度（EDV）	1
	舒张期最大血流速度（DPV）	2
	舒张期平均血流速度（DMV）	1
	舒张期减速时间（DDT）	1
	搏动指数（PI）	1
	阻力指数（RI）	1
	室间隔厚度（IVST）	1
	左心室后壁厚度（LVPW）	1
	左心房内径（LA）	1
	左心室收缩末期容积指数（LVESVI）	1
	左心室室壁运动记分指数（WMSI）	1
运动平板试验	运动平板时间	18
	ST段压低幅度	10
	运动平板试验Duke评分	3
	运动试验阳性率	3
微循环功能	校正的TIMI血流帧数（CTFC）	12
	冠脉血流储备（CFR）	6
	微循环阻力系数（IMR）	5
	TIMI血流分级	5
	心肌灌注显像（SPECT）	2
	冠状动脉血流储备分数（FFR）	1
其他	心电图（ECG）	6
	超声肱动脉血流介导的血管舒张功能（FMD）	6
	动态心电图（HOLTER）	3
	峰值流速变化率	1
远期预后	不良心血管事件（MACE）	8
	再住院率	1
安全性分析	安全性检测	39

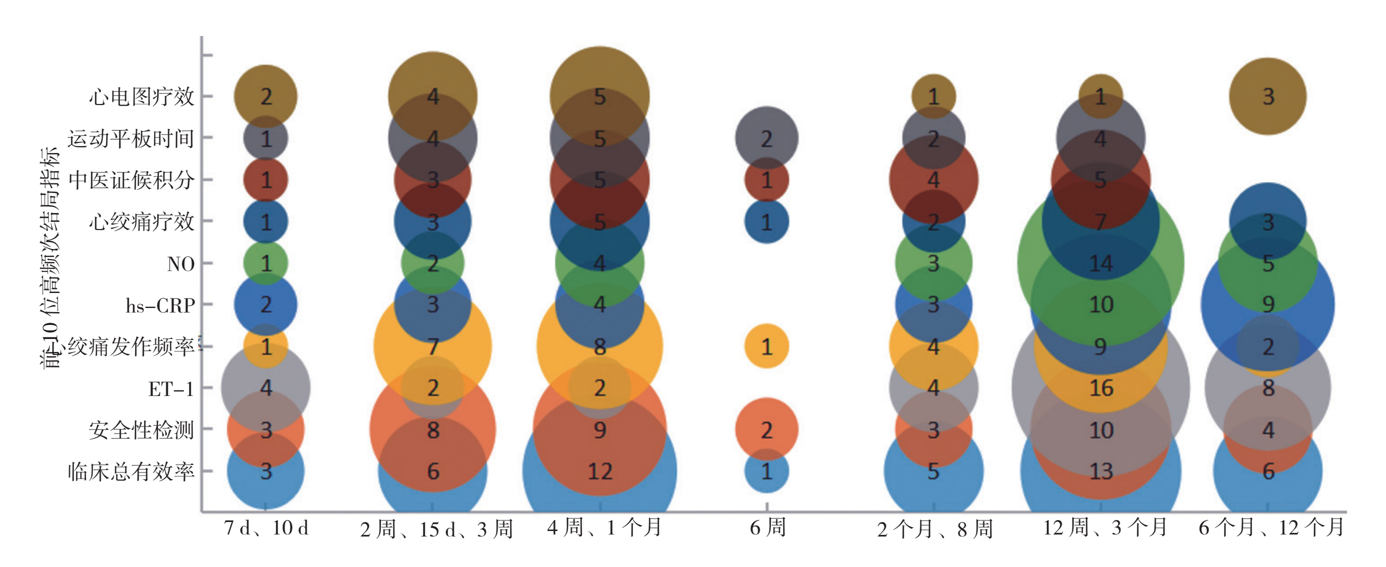
和研究质量还有待进一步完善和提高。

3.1 存在的问题

3.1.1 文献质量偏低：目前关于中医药干预 CMVD 的临床试验文献质量整体偏低，存在诊断标准不一致、随机分配方式不明确、分配隐藏高风险等问题。一项不规范的临床试验研究设计、实施和分析过程可能会导致试验结果产生偏倚[68]，本研究采用 Corhrane 评价手册偏倚风险工具对文献进行质量评估后，发现大部分文献缺乏评估偏倚风险的具体信息或提供相关信息不全，仅部分研究对随机方式、盲法和分配隐藏方式进行描述，在随后的临床试验研究中严格按照临床试验设计标准开展中医药临床试验，以减少相关偏倚风险的发生。

3.1.2 临床疗效评价的标准不统一：所纳入的 88 篇文献中，共 46 篇文献报告了临床总疗效，其中仅 23 篇明确了临床总疗效参考标准，疗效参考标准存在多样性，中医临床疗效评价长期存在评价指标不统一、取舍无定律等问题，严重制约了中医药的国际化进程[69]。临床疗效评价是体现中医药治疗 CMVD 有效性的重点，应制定和参考统一的评价标准，另外，临床疗效评价的标准不统一也是结局指标集建立亟待解决的关键问题。

3.1.3 替代指标分散，缺乏生活质量评估：中医药治疗 CMVD 的结局指标中存在多种替代指标，替代指标具有检测方便、观察周期短，节省经费和人力资源的优势，但未经充分验证的替代指标检测的意义不大，且可能造成相反的效果[70]。目前 CMVD 的发生机制尚不明确，替代指标并不能全面整体反映疾病的进展情况，而中医辨证治理论体系下，中医药可通过调控多种机制改善患者症状[71]，中医药可通过多种机制发挥整体调控的作



注：NO= 一氧化氮，hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白，ET-1= 内皮素 1。

图 3 前 10 位高频次结局指标干预时间气泡图

Figure 3 Bubble plot of intervention time for the top 10 high-frequency outcome measures

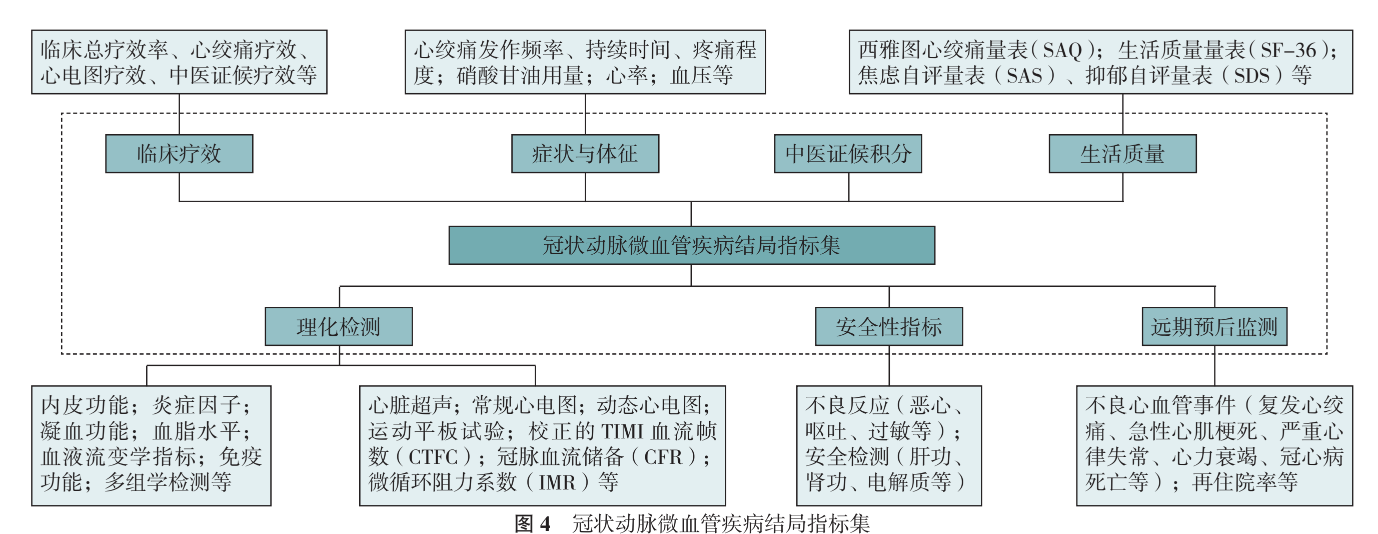


图 4 冠状动脉微血管疾病结局指标集

Figure 4 Coronary microvascular disease outcome set

表 3 结局指标（频次≥ 10 次）
Table 3 Outcome indexes with frequency ≥ 10

结局指标	频次
临床总疗效率	46
安全性检测	39
ET-1	38
心绞痛发作频率	32
hs-CRP	31
NO	29
心绞痛疗效	22
中医证候积分	19
运动平板总时间	18
心电图疗效	16
心绞痛持续时间	15
CTFC	12
IL-6	11
LVEF	10
运动平板试验 ST 段压低幅度	10

用，结合相关生活量表对患者日常生活质量进行记录分析，更能体现中西医结合治疗的意义。

3.1.4 缺乏规范的中医证候诊断和疗效标准：目前中医药治疗 CMVD 存在中医证候诊断参考标准不一样、证候命名不统一的问题。证候是疾病发展过程中某一阶段病机本质的概括，也是区别与其他学科特有的理论体系[72]。辨证施治是中医诊断治疗疾病的核心，目前中医辨证的参考标准尚未完全统一，不同参考标准可对同一患者辨证结果存在差异，导致试验结果存在偏倚性，对临床试验的系统评价造成了一定的影响。

3.1.5 复合指标的局限性：总结分析发现有关 CMVD 临床试验的复合指标组合难以全面客观的评价中医药治疗 CMVD 的有效性与安全性，如将中医证候积分和心绞痛症状作为主要的结局评价，虽然能在一定程度上反映患者的主观感受，但症状受多种因素的影响，可能会造成假阳性的现象。中医疗效评价指标体系构建的核心是全面、客观、科学地反映中医临床干预的有效性，突出中医干预的特色、特点，并通过循证医学验证以获取证据支持[73]。在未来应开展具有中医证候积分、临床总疗效、理化检测、安全性评价、经济学评价等结局指标的综合研究，全面客观真实的反映中医药干预 CMVD 患者的有效性与安全性。

3.1.6 缺少不良心血管事件检测和远期预后随访：随着 CMVD 相关临床试验研究的不断开展结合长期随访研究发现，CMVD 患者的生活质量较差且发生不良心血管事件的概率很高，尤其是因为不稳定型心绞痛入院[74-75]，不良心血管事件是患者最为关注的“硬指标”，是体现中医药治疗有效性的最佳方式，目前常规西药治疗策略对 CMVD 患者长期不良心血管事件的影响并未有显著

表 4 复合结局指标频次分布
Table 4 Frequency distribution of composite outcome measures

项目	复合指标组合	频次
2 项复合指标	临床疗效 + 理化检测	14
	临床疗效 + 安全性检测	3
	理化检测 + 远期预后	3
	临床疗效 + 中医证候积分	1
	临床疗效 + 生活质量	1
	理化检测 + 安全性检测	1
	理化检测 + 中医证候积分	1
3 项复合指标	临床疗效 + 理化检测 + 不良反应	11
	理化检测 + 心绞痛症状 + 生活质量	5
	临床疗效 + 理化检测 + 心绞痛症状	4
	临床疗效 + 理化检测 + 远期预后	4
	理化检测 + 心绞痛症状 + 中医证候积分	2
	理化检测 + 心绞痛症状 + 安全性检测	2
	临床疗效 + 理化检测 + 安全性检测	1
	临床疗效 + 理化检测 + 生活质量	1
	临床疗效 + 心绞痛症状 + 中医证候积分	1
	理化检测 + 生活质量 + 安全性检测	1
4 项复合指标	临床疗效 + 理化检测 + 心绞痛症状 + 不良反应	9
	临床疗效 + 理化检测 + 中医证候积分 + 安全性检测	2
	临床疗效 + 理化检测 + 远期预后 + 安全性检测	2
	临床疗效 + 理化检测 + 心绞痛症状 + 中医证候积分	1
	临床疗效 + 理化检测 + 中医证候积分 + 生活质量	1
	理化检测 + 心绞痛症状 + 中医证候积分 + 安全性检测	1
5 项复合指标	临床疗效 + 理化检测 + 心绞痛症状 + 中医证候积分 + 安全性检测	5
	临床疗效 + 理化检测 + 心绞痛症状 + 中医证候积分 + 生活质量	1
	理化检测 + 心绞痛症状 + 中医证候积分 + 生活质量 + 安全性检测	1
6 项复合指标	临床疗效 + 理化检测 + 心绞痛症状 + 中医证候积分 + 生活质量 + 安全性检测	2

的影响，明确中医药对 CMVD 患者不良心血管事件的影响，可进一步发挥中医药作用的优势。

3.1.7 缺少安全性指标分析和经济学结局指标：中医药临床研究中，中药与化学药物联合应用时，药物相互作用所可能产生安全性问题[76]，在中医药临床试验过程中，应如实记录中医药联合西药治疗中发生的不良反应，详细分析试验过程中不良反应的产生原因。另一方面，中医药药物经济学优势研究也是中医药临床疗效评价的重要组成，是目前中医药传承创新发展面临的一项重大科学问题[77]。但本文所纳入的文献并无相关药物经济学指标的评估，因此在未来的中医药临床试验中应加强药物经济学和安全性指标的评价。

3.2 思考和建议

3.2.1 提高试验质量：在随后的临床试验中应规范中医药治疗 CMVD 临床试验研究设计，严格按照中医药临床试验设计标准开展中医药临床试验，重视随机化方法、盲法、分配隐藏、样本量估算等重要方法学条目[78]，以减少相关偏倚风险的发生。同时中医药治疗 CMVD 的临床试验应加强中药安全性评价和药物经济学评价指标的应用和分析，如详细记录和监测中医药应用过程不良反应事件（恶心、呕吐、胃肠道反应等）和安全性指标（肝功、肾功、电解质等），寻找不良反应事件和安全性指标变化的原因，另外可对患者的再入院率、用药花费等经济学相关指标进行统计分析。

3.2.2 规范中医诊疗标准：病证结合模式为当前中医药防治不同疾病的主要诊疗模式，但仅少部分文献研究了 CMVD 证型的分布情况，其证型分布情况尚不明确，在随后的研究中应加强 CMVD 的证型分布研究，建立不同证型的诊断和疗效标准，对其进行规范和量化。准确辨证和根据不同证型选择合适的中医药干预方式一方面可增强中医药的作用疗效，另一方面，可体现中医药辨证施治的特色治疗方式，凸显中医药有效改善患者症状的独特优势。

3.2.3 选择合适结局指标：在进行结局指标选择时，应结合研究目的、干预方式、参考国内外关于冠脉微血管疾病的研究，确定一个与研究目的有本质关联的、能够确切反映干预方式疗效的主要结局指标[69]，同时在主要结局指标的基础上选择合适的次要结局指标，全面真实客观的体现中医药的作用疗效，如患者的生活质量可在一定程度上反映了治疗的有效性，可结合生活质量量表（SF-36）、西雅图心绞痛量表（SAQ）等量表对患者的生活质量进行评估。在临床试验中还可综合考虑研究样本量、研究费用、患者依从性等多方面因素，开展中医药对 CMVD 患者的远期预后监测，如不良心血管事件、再入院率、远期生存率等。

3.2.4 建立核心指标集：核心结局指标集能规范化、标准化结局指标及其测量工具，减少发表偏倚或结局指标选择性报告，可被用于不同干预横向比较及不同研究纵向 Meta 分析形成标准的业内规范，促进相关研究的系统评价[9]，建议在未来通过专家访谈、问卷调查、文献总结等多个方面总结中医药治疗 CMVD 的结局指标，参照 COMET 手册中推荐的包括死亡、理化检测、疼痛、生活质量、心理健康、治疗增减情况、卫生资源利用率、不良反应等 12 类指标类型进行归类，通过德尔菲法、共识会议等多种方法构建规范的中医药治疗 CMD 核心指标集。

4 小结

本研究未检索中文临床试验注册中心和美国临床试验注册中心注册的试验方案，造成部分研究方案的缺失，另一方面因纳入和筛选标准的设定，导致部分文献缺失，可能在结果上存在一定的偏倚性，且本文最终所纳入的文献质量整体较低，仅对高频结局指标的干预节点分析，未能全面具体分析中医药治疗 CMVD 的治疗节点和复合指标的组合情况，结果具有一定的局限性和不足之处。

通过总结分析发现中医药干预 CMVD 具有一定的疗效和安全性，但目前的研究中缺乏辨证论治，在临床中应总结冠脉微血管疾病的证型分布，明确中医药对 CMVD 患者的远期预后影响。另一方面，目前相关研究质量整体偏低，难以形成有效的循证证据，在以后的研究中应提高临床试验设计质量，促进中医药临床试验的规范，加强基础实验研究，明确中医药治疗 CMVD 的作用机制，促进核心指标集的建立，进一步提高中医药循证证据的质量，期待未来随着中医药结局指标集研究的进一步深入，结合中医药的特点，以高质量标准建立冠脉微血管疾病核心指标集。用国际认可的方法评价中医药的有效性、安全性、适用性、经济性。

作者贡献：朱明军负责文章的构思及设计，提出主要研究目的，王澳龙负责文献的筛选与数据提取，负责论文的起草、数据提取、结果分析、文章的修订，王澳龙对文章整体负责，监督管理；朱明军负责文章的质量控制与审查。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 张运，陈韵岱，傅向华，等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识［J］. 中国循环杂志，2017，32（5）：421-430.

[2] FORD T J，YII E，SIDIK N，et al. Ischemia and No obstructive coronary artery disease：prevalence and correlates of coronary vasomotion disorders［J］. Circ Cardiovasc Interv，2019，12（12）：e008126. DOI：10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008126.

[3] PERERA D，BERRY C，HOOLE S P，et al. Invasive coronary physiology in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease：a consensus document from the coronary microvascular dysfunction workstream of the British Heart Foundation/National Institute for Health Research Partnership［J］. Heart，2022，109（2）：88-95. DOI：10.1136/heartjnl-2021-320718.

[4] JESPERSEN L，HVELPLUND A，ABILDSTRØM S Z，et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events［J］. Eur Heart J，2012，33（6）：734-744. DOI：10.1093/eurheartj/ehr331.

[5] GODO S，TAKAHASHI J，YASUDA S，et al. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases［J］. J Cardiovasc Pharmacol，2021，78（Suppl 6）：S19-S29. DOI：10.1097/FJC.0000000000001089.

[6] BAIREY MERZ C N，PEPINE C J，SHIMOKAWA H，et al.

Treatment of coronary microvascular dysfunction［J］. Cardiovasc Res，2020，116（4）：856–870. DOI：10.1093/cvr/cvaa006.
［7］MARINESCU M A，LÖFFLER A I，OUELLETTE M，et al. Coronary microvascular dysfunction，microvasculararangina，and treatment strategies［J］. JACC Cardiovasc Imaging，2015，8（2）：210–220. DOI：10.1016/j.jcmg.2014.12.008.
［8］SUN Y L，HUANG C X，HUO L，et al. Efficacy and safety of Qi–Jing Hui–Xin Decoction in the treatment of coronary microvascular angina：study protocol for a randomized，controlled，multi–center clinical trial［J］. Trials，2021，22（1）：553. DOI：10.1186/s13063–021–05508–x.
［9］孙亚男，刘雅莉，郭俊明，等. 体现中医药干预特色的结局指标集的构建［J］. 中医杂志，2021，62（13）：1134–1137. DOI：10.13288/j.11–2166/r.2021.13.008.
［10］代玲玲，徐榛敏，梁晓，等. 近三年针刺治疗急性缺血性脑卒中随机对照试验中结局指标现状分析［J］. 中国中药杂志，2021，46（12）：2949–2962. DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20210316.502.
［11］何兆辉，王志谦，王国良，等. 活血逐瘀汤联合尼可地尔治疗微血管性心绞痛临床研究［J］. 新中医，2020，52（18）：60–63. DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2020.18.017.
［12］史艳华，臧冬梅，孟祥慧. 脑心通胶囊联合尼可地尔治疗微血管性心绞痛的临床研究［J］. 现代药物与临床，2022，37（12）：2770–2775. DOI：10.7501/j.issn.1674–5515.2022.12.016.
［13］吴朝进，段云彪，张梓洁. 颊针联合丹红注射液治疗心脏 X 综合征的疗效观察［J］. 上海针灸杂志，2022，41（9）：868–872. DOI：10.13460/j.issn.1005–0957.2022.09.0868.
［14］ZHUANG J Q，LIU S L，CAI H R，et al. Efficacy and safety of Guhong injection for treating coronary microvascular disease：study protocol for a randomized controlled trial［J］. Trials，2020，21（1）：75. DOI：10.1186/s13063–019–3990–3.
［15］周敬法. 中西医结合治疗冠心病微血管心绞痛临床观察［J］. 光明中医，2017，32（7）：1032–1034. DOI：10.3969/j.issn.1003–8914.2017.07.053.
［16］孟宪亮. 益心通络胶囊防治微循环障碍的机制研究［J］. 光明中医，2019，34（17）：2630–2633. DOI：10.3969/j.issn.1003–8914.2019.17.017.
［17］张盼奎. 血府逐瘀汤治疗心脏 X 综合征临床观察［J］. 光明中医，2021，36（8）：1201–1203. DOI：10.3969/j.issn.1003–8914.2021.08.004.
［18］张颖莉，朱雪梅，袁贤奇. 芪参胶囊治疗微血管性心绞痛的临床观察［J］. 中国中西医结合杂志，2013，33（8）：1138–1139. DOI：10.7661/CJIM.2013.08.1138.
［19］方永有，胡正清，吴钢，等. 通心络胶囊治疗心脏 X 综合征合并糖尿病的疗效观察［J］. 疑难病杂志，2018，17（4）：325–328. DOI：10.3969/j.issn.1671–6450.2018.04.001.
［20］施丽春，崔健昆. 加味枳实薤白桂枝汤治疗微血管性心绞痛的临床观察［J］. 中国中医药科技，2019，26（4）：560–562.
［21］李艳红，杨亚莉，李静，等. 活血通脉益心汤对气滞血瘀型微血管性心绞痛病人血管内皮功能、冠状动脉血流储备及心脏微循环的影响［J］. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18（18）：2963–2967. DOI：10.12102/j.issn.1672–1349.2020.18.005.
［22］汶医宁，马静，史凡凡，等. 补肾活血颗粒治疗绝经后微血管性心绞痛的疗效及其对血清 NO、ET–1 的影响［J］. 陕西中医，2016，37（8）：987–988. DOI：10.3969/j.issn.1000–7369.2016.08.022.
［23］沈霞. 芪参胶囊联合尼可地尔治疗老年微血管性心绞痛气虚血瘀证患者的效果［J］. 中国民康医学，2021，33（8）：62–64. DOI：10.3969/j.issn.1672–0369.2021.08.025.
［24］王彩歌，李倩. 银丹心脑通软胶囊联合尼可地尔治疗微血管性心绞痛临床观察［J］. 实用中医药杂志，2022，38（1）：50–52.
［25］王珍，辛东，彭柯，等. 银丹心脑通软胶囊对冠状动脉慢血流微血管性心绞痛患者的作用［J］. 中国中西医结合杂志，2019，39（4）：418–422.
［26］王贤良，毛静远，王恒和，等. 理气宽胸活血法治疗心脏 X 综合征的临床研究［J］. 上海中医药杂志，2009，43（1）：33–35. DOI：10.16305/j.1007–1334.2009.01.013.
［27］白玉涵，程艳，任启珣，等. 麝香保心丸联合尼可地尔对冠状动脉微循环障碍患者微循环阻力指数的影响［J］. 疑难病杂志，2022，21（2）：119–123，129. DOI：10.3969/j.issn.1671–6450.2022.02.003.
［28］罗文平，汶医宁，史凡凡，等. 补肾活血颗粒对绝经后微血管性心绞痛患者血管内皮功能及炎症因子的影响［J］. 实用中医药杂志，2017，33（3）：227–228.
［29］苗永国，陈金良，任鹏顺，等. 麝香保心丸与硫氮卓酮治疗心脏 X 综合征［J］. 中西医结合心脑血管病杂志，2008，6（9）：1103~1104.
［30］贡玉苗，司靓，郭晓菊，等. 微血管性心绞痛与内皮功能的相关性及中西医结合治疗效果［J］. 中国循证心血管医学杂志，2021，13（6）：701–704，725. DOI：10.3969/j.issn.1674–4055.2021.06.14.
［31］赵丹华，刘红，李民强，等. 心宝丸联合氯沙坦钾片治疗微血管心绞痛的疗效及对冠状动脉血流储备功能、Angptl2、Angptl4 水平影响［J］. 疑难病杂志，2021，20（12）：1224–1228. DOI：10.3969/j.issn.1671–6450.2021.12.009.
［32］郭兴邦，胡美琴，高锐婷，等. 注射用益气复脉（冻干）联合尼可地尔治疗气阴两虚型微血管性心绞痛的临床评价［J］. 药物评价研究，2020，43（8）：1597–1601. DOI：10.7501/j.issn.1674–6376.2020.08.022.
［33］金惠玲. 中西医结合治疗微血管心绞痛（心脉瘀阻型）的临床观察［J］. 中国民间疗法，2019，27（17）：68–69. DOI：10.19621/j.cnki.11–3555/r.2019.1736.
［34］闰景漠，张帅勇，苏永健，等. 通脉养心丸治疗女性原发性稳定型微血管心绞痛的临床研究［J］. 中国医药导报，2022，19（13）：145–148.
［35］陈良友，宋迎婧. 益肾解郁通脉汤治疗更年期女性微血管性心绞痛 106 例［J］. 中国中医药科技，2019，26（2）：244–245.
［36］陈会君，张羽嘉，客蕊. 丹参饮加减治疗心血瘀阻型微血管性心绞痛的临床观察［J］. 广州中医药大学学报，2021，38（3）：455–459. DOI：10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.03.004.
［37］沈淑馨，赵宗磊，王顺保，等. 麝香保心丸联合心脏康复对冠状动脉慢血流影响的临床疗效分析［J］. 中西医结合心脑血管病杂志，2021，19（11）：1810–1813. DOI：10.12102/j.issn.1672–1349.2021.11.005.
［38］韦伟，徐巧玲，石丽威，等. 尼可地尔联合通心络治



疗老年冠状动脉慢血流患者的临床研究［J］. 中国临床保健杂志，2022，25（4）：507-510. DOI：10.3969/J.issn.1672-6790.2022.04.017.

［39］姜海兵，翟雪芹，陈战西，等 . 芪红散联合尼可地尔治疗冠状动脉慢血流随机对照研究［J］. 中国中西医结合杂志，2021，41（10）：1174-1178.

［40］柳岩，李远，肖文良，等 . 灯盏生脉对冠状动脉慢血流患者的临床疗效［J］. 广东医学，2017，38（4）：626-629. DOI：10.13820/j.cnki.gdyx.2017.04.023.

［41］张克清，李彦萍，裴国宪 . 麝香保心丸治疗冠状动脉慢血流性心绞痛患者的临床观察［J］. 中医临床研究，2016，8（13）：70-71. DOI：10.3969/j.issn.1674-7860.2016.13.031.

［42］王世勋，谭蕾 . 麝香保心丸对冠状动脉慢血流患者冠状动脉血流速度和血清 ET-1、hs-CRP 水平的影响［J］. 山东医药，2015，55（9）：63-64. DOI：10.3969/j.issn.1002-266X.2015.09.025.

［43］冯其茂，董耀荣，赵颖，等 . 益气活血复方联合西药治疗 61 例冠状动脉慢血流疗效观察［J］. 中国中西医结合杂志，2013，33（6）：747-750.

［44］岳黎明，畅辉，杨志偲 . 川芎嗪对冠状动脉慢血流患者血管内皮功能的影响［J］. 中国循证心血管医学杂志，2018，10（2）：193-195. DOI：10.3969/j.issn.1674-4055.2018.02.18.

［45］李远，柳岩，肖文良，等 . 门控心肌灌注显像评价心可舒片治疗冠状动脉慢血流 55 例临床研究［J］. 中医杂志，2017，58（24）：2119-2123. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2017.24.013.

［46］杨靖，丛晓亮，吴宗贵 . 丹红注射液治疗冠状动脉微血管功能障碍的研究［J］. 湖北中医药大学学报，2015，17（1）：34-36. DOI：10.3969/j.issn.1008-987x.2015.01.10.

［47］杨靖，崔海明，任雨笙，等 . 丹红注射液治疗 ST 段抬高型心肌梗死直接经皮冠状动脉介入术后无复流 / 慢血流的研究［J］. 世界中西医结合杂志，2015，10（2）：210-213，225. DOI：10.13935/j.cnki.sjzx.150220.

［48］胡国玲，白秀萍，侯小路 . 丹红注射液对冠状动脉慢血流现象的疗效观察［J］. 微循环学杂志，2014，24（3）：21-24. DOI：10.3969/j.issn.1005-1740.2014.03.008.

［49］苏天生，罗继红 . 通脉逐瘀汤治疗心脏 X 综合征临床观察［J］. 中西医结合心脑血管病杂志，2014，12（3）：263-264. DOI：10.3969/j.issn.1672-1349.2014.03.004.

［50］陈玉静，黄小波，陈文强，等 . 血府逐瘀胶囊防治心脏 X 综合征的临床疗效观察［J］. 北京中医药，2012，31（6）：403-405. DOI：10.16025/j.1674-1307.2012.06.002.

［51］徐国新，黄修涛 . 稳心颗粒治疗心脏 X 综合征疗效观察［J］. 湖北中医杂志，2011，33（4）：40-41.

［52］罗海鸥，赵朝庭，罗昭林，等 . 针刺内关穴对心脏 X 综合征患者心率变异性的影响［J］. 中国中医急症，2013，22（7）：1103-1104.

［53］石锐，邓悦，常立萍，等 . 从“痰瘀伏邪，蕴毒损络”角度干预微血管性心绞痛的疗效［J］. 中国老年学杂志，2023，43（3）：513-516. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2023.03.001.

［54］崔健昆，王春莹，冷亚茹 . 当归四逆汤加味方治疗微血管性心绞痛（寒凝心脉证）的临床观察［J］. 中国中医急症，2021，30（11）：1987-1990. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.11.027.

［55］丛丛，李先强，胡莹，等 . 四物加人参汤加减治疗微血管性心绞痛气虚血瘀证的临床观察［J］. 时珍国医国药，2022，33（10）：2431-2434.

［56］林超，熊尚全，唐岩，等 . 化瘀活血方对冠状动脉慢血流炎症因子及临床疗效干预研究［J］. 亚太传统医药，2022，18（8）：121-124.

［57］黄宇，王肖龙，郭炜，等 . 益气活血化痰方对经皮冠状动脉介入术后慢血流患者的干预作用［J］. 南京中医药大学学报，2019，35（4）：387-390. DOI：10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0387.

［58］周淑平 . 益气活血化痰配方颗粒治疗微血管性心绞痛的疗效观察［J］. 中国医学创新，2018，15（26）：65-69. DOI：10.3969/j.issn.1674-4985.2018.26.016.

［59］许瑞，王研，闫金慧，等 . 血府逐瘀汤加减治疗原发性稳定型微血管心绞痛患者的临床研究［J］. 中国中医急症，2022，31（6）：985-989. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.06.012.

［60］王林华 . 阿司匹林与麝香保心丸治疗心脏 X 综合征的临床疗效比较［J］. 实用中西医结合临床，2020，20（6）：69-70. DOI：10.13638/j.issn.1671-4040.2020.06.032.

［61］胡国玲，白秀萍，侯小路 . 丹红注射液治疗心脏 X 综合征的临床疗效［J］. 中国循证心血管医学杂志，2014，6（5）：558-561. DOI：10.3969/j.1674-4055.2014.05.14.

［62］张军惠，王立君，韩建妙 . 益心舒胶囊治疗女性心脏 X 综合征的临床观察［J］. 中西医结合心脑血管病杂志，2013，11（6）：692-693. DOI：10.3969/j.issn.1672-1349.2013.06.027.

［63］季英敏，任保军 . 疏血通注射液治疗心脏 X 综合征疗效观察［J］. 中西医结合心脑血管病杂志，2009，7（10）：1147-1148.

［64］魏瑛 . 复方丹参滴丸辅助治疗心脏 X 综合征患者的临床研究［J］. 当代医学，2018，24（13）：100-102. DOI：10.3969/j.issn.1009-4393.2018.13.044.

［65］ROCCO E，GRIMALDI M C，MAINO A，et al. Advances and challenges in biomarkers use for coronary microvascular dysfunction：from bench to clinical practice［J］. J Clin Med，2022，11（7）：2055. DOI：10.3390/jcm11072055.

［66］NAYA M，AIKAWA T，MANABE O，et al. Elevated serum endothelin-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in non-obstructive territories in patients with coronary artery disease［J］. Heart Vessels，2021，36（7）：917-923. DOI：10.1007/s00380-020-01767-x.

［67］GODO S，TAKAHASHI J，YASUDA S，et al. Role of inflammation in coronary epicardial and microvascular dysfunction［J］. Eur Cardiol，2021，16：e13. DOI：10.15420/ecr.2020.47.

［68］IOANNIDIS J P A. Clinical trials：what a waste［J］. BMJ，2014，349：g7089. DOI：10.1136/bmj.g7089.

［69］赵雪，戴国华，管慧，等 . 中医临床疗效评价指标的选择与应用［J］. 中华中医药杂志，2022，37（4）：1863-1867.

［70］任丽丽，戴国华，高武霖，等 . 中医临床疗效评价替代指标的替代机制研究思路［J］. 中华中医药杂志，2021，36（6）：3089-3092.

［71］管慧，戴国华，宋超，等 . 中医临床疗效评价替代指标的选择思路与方法［J］. 中华中医药杂志，2021，36（5）：2807-2810.

［72］方格，周旋，陈家旭，等 . 基于德尔菲法和层次分析法构建肝郁气滞证诊断量表［J］. 中医杂志，2022，63（16）：1525-1531. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2022.16.006.

［73］于长禾，张英，万颖，等．基于结局指标重要性和中医药代表性构建中医临床疗效评价指标体系［J］．中华中医药杂志，2021，36（3）：1238-1243.

［74］SHIMOKAWA H，SUDA A，TAKAHASHI J，et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina：an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study（COVADIS）Group［J］. Eur Heart J，2021，42（44）：4592-4600. DOI：10.1093/eurheartj/ehab282.

［75］PADRO T，MANFRINI O，BUGIARDINI R，et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'［J］. Cardiovasc Res，2020，116（4）：741-755. DOI：10.1093/cvr/cvaa003.

［76］高蕊．中药临床研究设计的关键问题思考［J］．中国中西医结合杂志，2019，39（11）：1305-1306.

［77］徐敢，罗卫花，王玉伟，等．中成药防治重大慢性病的药物经济学评价体系构建［J］．中国药房，2022，33（17）：2060-2064. DOI：10.6039/j.issn.1001-0408.2022.17.03.

［78］龙德怀，刘建平，刘红旭．T1 级中医药科技期刊 2018 年发表的随机对照试验质量评价［J］．中医杂志，2021，62（11）：956-960. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2021.11.008.

（收稿日期：2023-05-20；修回日期：2023-08-18）

（本文编辑：毛亚敏）